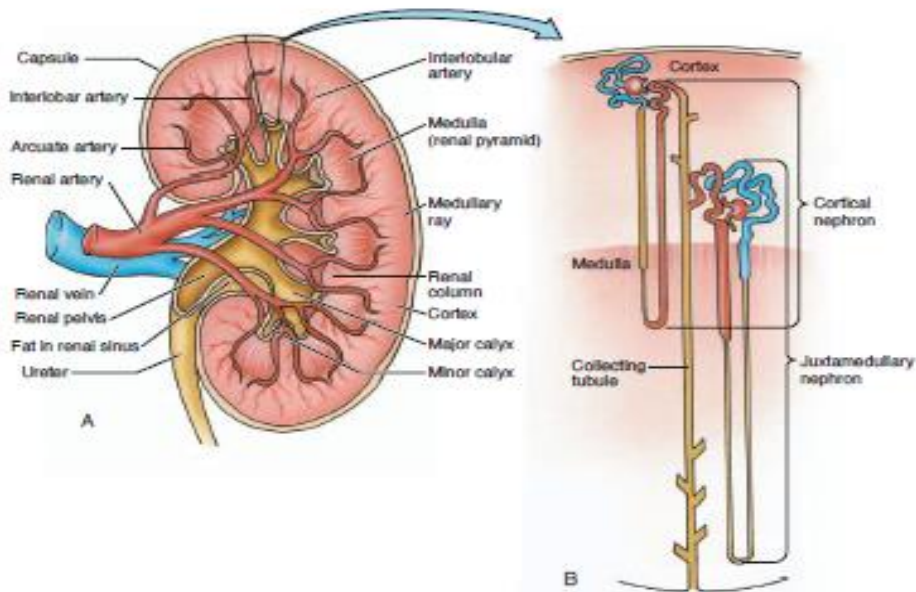


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Chronic Kidney Disease (CKD)*

2.1.1 Gambaran Umum Struktur Ginjal



Gambar 2.1. Anatomi ginjal (Gartner & Hiatt, 2007)

Ginjal merupakan organ sepasang berbentuk kacang berwarna kemerahan dan terletak di atas pinggang antara peritonium dan dinding posterior abdomen. Posisi ginjal kiri lebih tinggi daripada ginjal kanan, karena hati menempati ruang disisi kanan superior ginjal (Tortora & Derrickson, 2012).

Anatomi Eksternal Ginjal

pada ginjal orang dewasa umumnya memiliki berat 135 – 150 g dengan panjang 10 – 12 cm, lebar 5 – 7 cm, tebal 3 cm. Ginjal juga memiliki 3 lapisan jaringan yang mengelilinginya. Pertama ada lapisan dalam yaitu kapsul ginjal yang berfungsi untuk mempertahankan fungsi ginjal. Kapsul ginjal berupa jaringan ikat yang tidak beraturan, padat, halus, dan transparan. Selanjutnya ada lapisan tengah yaitu kapsul adiposa yang berfungsi untuk menahan ginjal di dalam rongga abdomen. Lapisan ini berupa jaringan lemak yang mengelilingi ginjal. Terakhir ada lapisan superfisial yaitu fasial renalis berupa lapisan tipis lain jaringan ikat

yang tidak beraturan, dapat merekatkan ginjal ke dinding abdomen dan ke struktur sekitar (Tortora dan Derrickson, 2012)

Anatomi Internal Ginjal

Pada potongan frontal yang melalui ginjal terlihat dua regio yang berbeda yaitu korteks ginjal dan medula ginjal yang terdiri dari beberapa piramid ginjal. Korteks ginjal dan piramid ginjal akan membentuk parenkim yang di dalamnya terdapat unit-unit fungsional ginjal yang dinamakan nefron. Filtrat yang dibentuk oleh nefron akan mengalir ke duktus papilaris besar dan mengalirkan isinya ke kaliks minor dan kaliks mayor (Tortora dan Derrickson, 2012)

2.1.2 Definisi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Chronic Kidney Disease (CKD) atau Penyakit Ginjal Kronis (PGK) didefinisikan sebagai adanya kerusakan pada ginjal yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang progresif terjadi dalam jangka waktu 3 bulan atau lebih. CKD di tandai dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) atau Glomerular Filtration Rate (GFR) $> 60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$ dari nilai normal fungsi ginjal orang dewasa yaitu sekitar $120 \text{ ml/menit/1,73m}^2$ (Dipiro *et al*, 2015)

Secara fisiologis ginjal akan mengalami penurunan fungsi yang cukup signifikan pada usia 50 tahun dikarenakan jumlah nefron berkurang sekitar 20%. Adanya penyakit degeneratif juga merupakan faktor risiko terkuat penyebab CKD yaitu hipertensi dan diabetes melitus yang kebanyakan diderita saat usia 50 tahun ke atas. Jika CKD terjadi pada usia yang lebih muda, dimungkinkan karena gaya hidup yang tidak sehat terutama yang berkaitan dengan kebiasaan konsumsi zat-zat tertentu yang bersifat nefrotoksik (Ariyanto dkk, 2018)

2.1.3 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

CKD merupakan masalah kesehatan masyarakat yang terbesar dengan prevalensi yang terus meningkat. Menurut *Global Burden of Disease* 2015, CKD terhitung 1,1 juta kematian pasien CKD di seluruh dunia. Secara keseluruhan kematian CKD telah meningkat sebesar 31,7% selama 10 tahun terakhir, menjadikannya penyebab kematian ke-12 yang paling umum dan paling cepat meningkat, di samping diabetes dan demensia. CKD juga berada di peringkat ke 17 sebagai penyebab utama hilangnya tahun kehidupan global, peningkatan 18,4% sejak 2005. Ini sangat kontras dengan penyakit tidak menular lainnya, misalnya

penyakit kardiovaskular dan penyakit paru obstruktif kronik, di mana tahun kematian secara global turun selama periode waktu yang sama (Brendon *et al*, 2017)

Di Indonesia sendiri prevalensi CKD menurut data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, populasi umur ≥ 15 tahun yang terdiagnosis CKD sebesar 0,2% dan prevalensi CKD di Jawa Timur sebesar 0,3% lebih rendah dibandingkan prevalensi CKD di Negara Negara lain. Diperkirakan akan terus terjadi peningkatan Jumlah pasien penderita CKD. Peningkatan ini sebanding dengan, peningkatan populasi usia lanjut, dan peningkatan jumlah pasien dengan hipertensi dan diabetes (Ivan Fadilla dkk, 2018).

2.1.4 Etiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Etiologi paling umum dari *Chronic Kidney Disease* (CKD) adalah Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Glomerulonefritis. Penyakit ginjal kronik disebabkan oleh 2 faktor yaitu faktor inisiasi yang secara langsung mengakibatkan kerusakan ginjal. Diabetes mellitus, hipertensi, penyakit autoimun, penyakit ginjal polikistik, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, batu saluran kemih, gangguan saluran kemih bagian bawah, dan keracunan obat semua dianggap sebagai faktor inisiasi. Riwayat keluarga dengan penyakit ginjal adalah faktor risiko untuk CKD. Faktor risiko CKD lainnya termasuk obesitas, obat – obat yang nefrotoksin (analgesik, aminoglikosida, amfoterisin, radiokontras), dan gaya hidup yang tidak sehat (Dipiro *et al*, 2015)

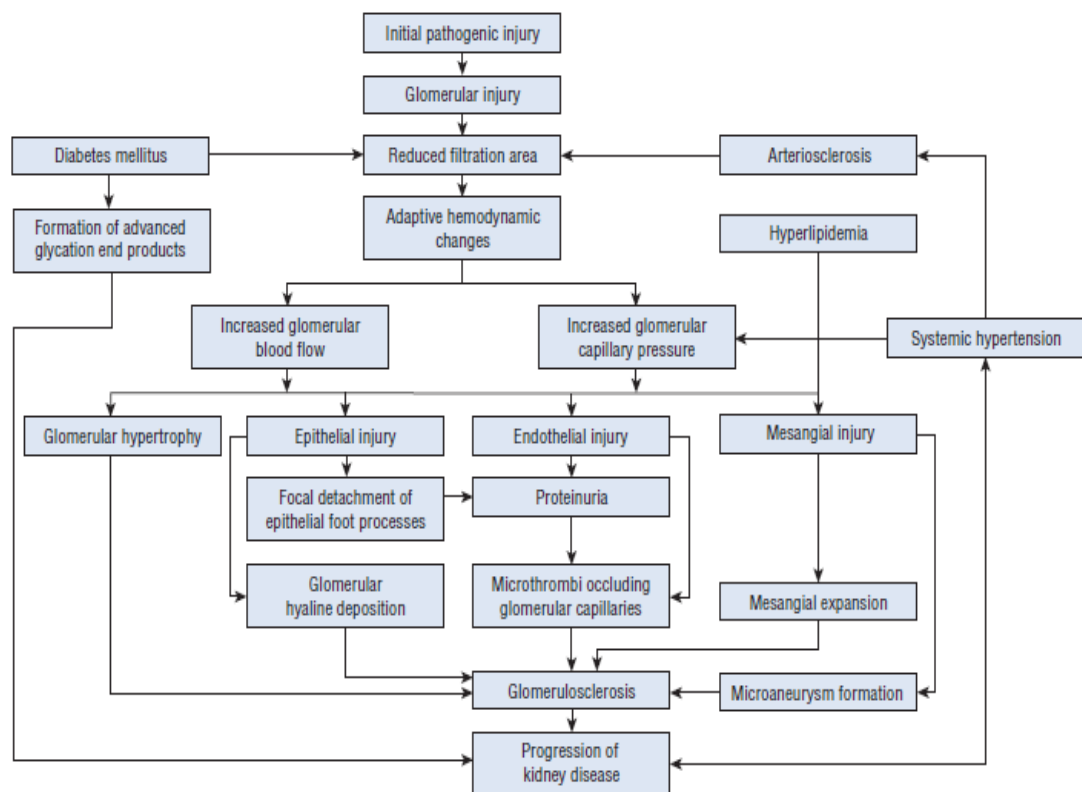
Faktor risiko utama untuk pengembangan dan perkembangan CKD adalah hipertensi dan diabetes melitus. CKD karena diabetes melitus dan hipertensi mempengaruhi hampir 5-7% dari populasi dunia dan lebih umum di negara-negara berkembang. Diabetes menyebabkan 9,1-29,9% dari kasus penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) di berbagai negara berkembang. Hipertensi mempengaruhi hampir 25% populasi orang dewasa di Afrika dan merupakan penyebab gagal ginjal kronis pada 21% pasien yang menjalani terapi penggantian ginjal di Afrika Selatan (Damtie *et al*, 2018).

2.1.5 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Patofisiologi CKD disebabkan mekanisme kerusakan ginjal, awalnya diakibatkan oleh etiologi dari CKD yang paling sering terjadi seperti Hipertensi,

Diabetes Melitus, dan Glomerulonefritis. Pasien Diabetes Melitus sehingga Hiperglikemik atau kelebihan kadar gula dimana menyebabkan kerja ginjal menjadi berat untuk menyaring kelebihan kadar gula dalam darah, jika hal itu terjadi terus menerus akan menyebabkan kerusakan pada glomerulus yang merupakan selaput tipis sebagai menyaring darah di ginjal. Pasien Hipertensi sehingga terjadi tekanan darah yang menyebabkan arterosklerosis yaitu pembengkakan pembuluh darah dan kaku sehingga lumen pembuluh darah mengecil dan darah yang membawa oksigen tidak bisa mengalir ke dalam ginjal akibatnya menyebabkan penurunan LFG. Dari penurunan LFG akan terjadi adaptif hemodinamik atau hiperfiltrasi, yang mana dapat menyebabkan peningkatan tekanan dalam kapiler glomerulus dan peningkatan laju aliran darah glomerulus. Selanjutnya terjadi hipertrofi glomerulus, kerusakan sel mesangial, kerusakan sel endotel dan epitel yang menyebabkan proteinuria. Protein yang difilter seperti albumin, transferrin, faktor komplemen, imunoglobulin, sitokin, dan angiotensin II adalah racun bagi sel tubular ginjal. Proteinuria juga terkait dengan aktivasi komponen komplemen pada membran apikal tubulus proksimal. Bukti akumulasi sekarang menunjukkan bahwa aktivasi komplemen intratubular mungkin menjadi mekanisme utama kerusakan pada nefropati proteinurik.

Proteinuria dapat menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis yang berkaitan dengan kehilangan nefron. Nefron merupakan unit terpenting dari ginjal yang berfungsi untuk menjalankan fungsi-sungsi ginjal, yang terdiri atas tubulus proximal, tubulus kontortus distal, dan lengkung henle. Sehingga apabila ginjal kehilangan massa nefron, maka ginjal akan mengalami penurunan fungsinya dan memperburuk progresifitas CKD (Dipiro *et al*, 2015).



Gambar 2.2. Pathogenesis CKD (Dipiro *et al*, 2008)

2.1.6 Manifestasi Klinik *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Manifestasi pada CKD Stadium 1 dan 2 biasanya tidak timbul dengan gejala yang. Namun, mungkin ada gejala dari penyakit ginjal yang mendasari itu sendiri, seperti edema pada pasien dengan sindrom nefrotik atau tanda-tanda hipertensi sekunder terhadap penyakit parenkim ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik, beberapa bentuk glomerulonefritis, dan banyak bentuk parenkim dan ginjal lainnya. Jika CKD berlanjut ke stadium 3 dan 4 manifestasi klinis lebih menonjol. Hampir semua sistem organ terpengaruh, tetapi komplikasi yang paling jelas termasuk anemia dan mudah lelah terkait penurunan nafsu makan dengan kelainan kekurangan gizi progresif dalam kalsium, fosfor, dan kelainan pada natrium, kalium, air, dan ketidakseimbangan asam-basa. Jika CKD berkembang ke stadium 5, racun menumpuk sehingga pasien biasanya mengalami gangguan yang nyata dalam aktivitas hidup sehari-hari, dengan gejala dan komplikasi yang lebih serius (Jameson & Loscalzo, 2013).

2.1.7 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Klasifikasikan CKD berdasarkan tingkat disfungsi ginjal, yang diukur dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus dan dengan ada atau tidak adanya kelainan ginjal struktural atau oleh bukti lain dari kerusakan ginjal kronis, khususnya albuminuria. Laju Filtrasi Glomerulus pada orang ginjal normal orang dewasa 120 ml/menit/1,73m².

Rumus untuk Estimasi Tingkat Filtrasi Glomerulus Menggunakan Konsentrasi Kreatinin Serum, Usia, Jenis Kelamin, Ras, dan Berat Badan.

1. Rumus *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

$$\text{GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times (1.212 \text{ if black})(0.742 \text{ if female})$$

2. Rumus *Cockcroft – Gault*

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (Kgs)} \times (0.85 \text{ if female})}{72 \times \text{Serum Cr}}$$

(Kemenkes RI, 2017)

Menurut *Chronic Kidney Disease Improving Global Outcomes* (CKD KDIGO) *proposed classification*, dapat dibagi menjadi :

Tabel II. 1. Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Stadium	LFG (ml/min/1,73 m ²)	Terminologi
G1	≥ 90	Normal atau Meningkat
G2	60 – 89	Ringan
G3a	45 – 59	Ringan – Sedang
G3b	30 – 44	Sedang – Berat
G4	15 – 29	Berat
G5	< 15	Terminal

Stadium 1 dan 2 CKD dimana terjadi penurunan LFG 60-90 ml/menit/1,73m², biasanya tidak berhubungan dengan gejala yang timbul dari penurunan LFG. Namun, mungkin ada gejala dari penyakit ginjal yang mendasari itu sendiri, seperti edema pada pasien dengan sindrom nefrotik atau tanda-tanda hipertensi sekunder terhadap penyakit parenkim ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik, beberapa bentuk glomerulonephritis, dan banyak bentuk parenkim dan ginjal lainnya. Penyakit, bahkan dengan LFG yang terpelihara dengan baik. Jika penurunan LFG berlanjut ke tahap 3 dan 4, komplikasi klinis

dan laboratorium dari CKD menjadi lebih menonjol. Hampir semua sistem organ terpengaruh, tetapi komplikasi yang paling jelas termasuk anemia dan mudah lelah terkait; mengurangi nafsu makan dengan malnutrisi progresif; kelainan pada kalsium, fosfor, dan hormon pengatur mineral, dan kelainan pada homeostasis natrium, kalium, air, dan asam-basa. Stadium CKD 2 atau 3 CKD tidak menunjukkan kemunduran fungsi ginjal lebih lanjut. Jika pasien berkembang ke stadium 5 CKD, racun menumpuk sehingga pasien biasanya mengalami gangguan yang nyata dalam aktivitas hidup sehari-hari, kesejahteraan, status gizi, dan homeostasis air dan elektrolit, yang terjadi pada sindrom uremik. Sebagaimana dicatat, keadaan ini akan berujung pada kematian kecuali terapi penggantian ginjal (Jameson & Loscalzo, 2013).

Pengukuran albuminuria juga membantu untuk memantau cedera nefron dan respons terhadap terapi CKD, terutama penyakit glomerular kronis. Jika terdapat urin > 17 mg albumin per gram kreatinin pada pria dewasa dan 25 mg albumin per gram kreatinin pada wanita dewasa biasanya menandakan kerusakan ginjal kronis (Jameson & Loscalzo, 2013).

Tabel II. 2. Klasifikasi Chronic Kidney Disease Berdasarkan albumin didalam urin (albuminuria)

Kategori	AER (mg/24 jam)	ACR		Terminologi
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal – Peningkatan Ringan
A2	30 – 300	3 – 30	30 – 300	Sedang
A3	> 300	> 30	> 300	Berat

Di pusat nefrologi klinis khusus, A1 mencakup individu dengan albuminuria normal dan sedikit meningkat. Demikian pula, A2 (ACR 30 – 300 mg / g) mewakili peningkatan albuminuria dan secara klinis penting pada pasien dengan CKD nondiabetes. A3 (> 300 mg / g) dianggap sangat meningkat, dan sering dinilai lebih tepat dan dibagi menjadi beberapa kategori tambahan (misal, Sindrom nefrotik kira-kira setara dengan kehilangan albumin harian 2.000 mg) (Jameson & Loscalzo, 2013).

2.1.8. Komplikasi pada Chronic Kidney Disease (CKD)

Komplikasi CKD yang paling sering terjadi termasuk kelainan cairan dan elektrolit (ketidakseimbangan natrium & air dan homeostasis kalium), anemia, hiperparatiroid sekunder dan osteodistrofi ginjal, cardiovascular (hipertensi dan hiperlipidemia), asidosis metabolik, dan komplikasi lain yang dihasilkan dari efek CKD pada sistem organ lain, termasuk malnutrisi, pruritus, dan uremik (Dipiro ed.7, 2015).

2.1.8. Gangguan Keseimbangan Cairan Dan Elektrolit

Natrium (Hipernatrium) dan Air

Pada pasien CKD umumnya kadar natrium dan air total dalam tubuh sedikit meningkat. Pada ginjal dengan fungsi normal, keseimbangan natrium dipertahankan pada asupan natrium 120 - 150 mEq/hari. Keseimbangan air kisaran normal osmolalitas urin 50 - 1.200 mOsm/kg (kisaran rata-rata 500-800 mOsm/kg). Diuresis osmotik terjadi dengan peningkatan Fe dan Na yang menyebabkan kehilangan air dan penurunan kemampuan ginjal untuk mengencerkan atau mengonsentrasikan urin (Dipiro *et al*, 2015). Hipernatremia ($\text{Na} > 145 \text{ mmol/l}$) dan Hiponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$) adalah kelainan elektrolit umum yang didefinisikan sebagai peningkatan atau penurunan konsentrasi natrium serum. (Dhondup, 2017). Fungsi ginjal yang normal menjamin bahwa reabsorpsi tubulus dari natrium dan air yang disaring disesuaikan sehingga ekskresi urin sesuai dengan banyaknya asupan. Banyak bentuk penyakit ginjal yang mengganggu keseimbangan glomerulotubular sehingga asupan natrium melebihi ekskresi urinnnya, menyebabkan retensi natrium dan perluasan volume cairan ekstraseluler. Perluasan ini dapat menyebabkan hipertensi, dan mempercepat cedera nefron. Selama asupan air tidak melebihi kapasitas, cairan ekstraseluler akan menjadi isotonik dan pasien akan memiliki konsentrasi natrium plasma normal dan osmolalitas yang efektif (Jameson & Loscalzo, 2013).

Hiperkalemia

Hiperkalemia adalah salah satu gangguan elektrolit yang paling umum dan mengancam jiwa pada CKD dan ESRD. Hiperkalemia diklasifikasikan menjadi hiperkalemia ringan ($5,1 - < 6 \text{ mmol/l}$), sedang ($6 - < 7 \text{ mmol/l}$), dan berat ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) (Dhondup, 2017). Hiperkalemia dapat disebabkan oleh peningkatan

asupan kalium makanan, katabolisme protein, hemolisis, perdarahan, transfusi sel darah merah, dan asidosis metabolik. Penyebab tertentu dari CKD dapat dikaitkan dengan gangguan mekanisme sekresi kalium yang lebih awal dan lebih parah di nefron distal, di luar proporsi terhadap penurunan LFG (Jameson & Loscalzo, 2013).

2.1.8.2 Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik merupakan gangguan keseimbangan asam-basa yang sering terjadi pada pasien CKD dengan penurunan LFG <20-30 mL/menit (Goraya & Wesson, 2019). Asidosis metabolik CKD diklasifikasikan menjadi asidosis metabolik ringan hingga sedang, dengan kadar serum bikarbonat (HCO_3^-) berkisar antara 12-23 mEq/L. Ginjal memiliki peran dalam mempertahankan homeostasis bikarbonat dengan menyerap kembali bikarbonat yang disaring dalam tubulus proksimal dan mensintesis basa yang cukup untuk menetralkan muatan asam. Sehingga memungkinkan ekskresi ion hidrogen dari ginjal baik sebagai amonium atau keasaman yang dapat dititrasi. Dengan demikian, ginjal berkontribusi terhadap homeostasis asam-basa normal (Stancu *et al*, 2018). Fungsi ginjal normal menghasilkan ion hidrogen yang cukup dengan rentang 35-45 nm dan pH darah antara 7,46-7,35 untuk mendapatkan kembali semua bikarbonat yang difilter dan mengeluarkan ion hidrogen sekitar 1 mEq/kg/hari, yang dihasilkan dari metabolisme protein makanan (Goraya and Wesson, 2019). Akibatnya, pH cairan tubuh konstan dapat dipertahankan melalui buffering ion hidrogen oleh protein, hemoglobin, fosfat, dan bikarbonat. Pada pasien CKD yang parah, semua bikarbonat yang disaring direklamasi, sehingga kemampuan ginjal untuk mensintesis amoniak terganggu. Penurunan buffer urin ini menyebabkan penurunan ekskresi asam dan keseimbangan ion hidrogen positif terus menerus, mengakibatkan asidosis metabolik berkembang (Dipiro *et al*, 2015).

2.1.8.3 Hiperparatiroidisme dan Osteodistrofi

Hiperparatiroidisme merupakan komplikasi umum penyakit ginjal kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar hormon paratiroid sekunder akibat gangguan pada homeostasis kalsium, fosfat, dan vitamin D. Hiperparatiroidisme juga ditandai dengan peningkatan kadar paratiroid yang biasanya berkembang ketika LFG <60 ml/menit/1,73m². Berdasarkan tingkat kalsium serum pasien,

hiperparatiroidisme dibagi menjadi 2 jenis yaitu : Hiperparatiroidisme sekunder dan Hiperparatiroidisme tersier (Yuen *et al*, 2016). Hiperparatiroidisme sekunder merupakan komplikasi umum dari pasien dengan CKD, yang ditandai dengan peningkatan kadar paratiroid darah sebagai respons terhadap hipokalsemia yang disebabkan oleh retensi fosfat, metabolisme mineral dan tulang yang tidak normal, dan berkurangnya sintesis kalsitriol sebagai konsekuensi dari berkurangnya fungsi ginjal (Wei *et al*, 2016). Hiperparatiroidisme tersier dapat terlihat ketika pasien dengan hiperparatiroidisme sekunder mengalami sekresi paratiroid otonom, dan sering dikaitkan dengan hiperkalsemia. Secara umum hiperparatiroidisme tersier berasal dari hiperplasia paratiroid (Yuen *et al*, 2016).

Osteodistrofi ginjal dan penyakit kardiovaskular merupakan dua gejala dari hiperparatiroidisme. Osteodistrofi ginjal merupakan suatu komplikasi umum dari CKD yang dapat menyebabkan mineralisasi yang rusak, perubahan morfologi tulang, dan pergantian tulang (Li *et al*, 2019). Osteodistrofi ginjal mengacu pada gangguan tulang yang disebabkan oleh disregulasi metabolisme mineral pada CKD, termasuk osteomalacia, penyakit tulang dinamik, dan osteitis fibrosa cystica (Yuen *et al*, 2016).

2.1.8.4 Hiperurisemia

Asam urat adalah asam organik lemah yang tidak larut dan bersirkulasi dalam darah (pH fisiologis <7,40) sebagai anion urat. Asam urat juga merupakan produk akhir metabolisme purin yang berasal dari metabolisme dalam tubuh yaitu faktor endogen (genetik) dan berasal dari luar tubuh yaitu faktor eksogen (sumber makanan). Penyakit ginjal kronik dapat mengakibatkan kadar asam urat dalam darah meningkat karena adanya gangguan fungsi ginjal (Sah & Qing, 2015). Penumpukan asam urat di tubulus ginjal menyebabkan kerusakan nefron ginjal yang progresif dan mengakibatkan penyakit gagal ginjal kronik. Nefron berfungsi untuk membersihkan darah dari zat yang tidak dikehendaki tubuh, yaitu produk hasil akhir metabolisme. Penurunan fungsi ginjal pada penyakit gagal ginjal kronik dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi salah satunya adalah hiperurisemia (Muanalia *et al*, 2018)

Hiperurisemia merupakan ketidakseimbangan antara produksi dan ekskresi asam urat, dimana seorang mengandung kadar asam urat di atas nilai normal yaitu

3,5-7 mg/dl pada pria dan 2,6-6 mg/dl pada wanita. Kriteria hiperuresemia menurut *Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)* ialah >7 mg/dL untuk laki-laki dan >6 mg/dL untuk perempuan. Hiperurisemia atau peningkatan kadar asam urat dalam darah yang disebabkan oleh penurunan laju filtrasi glomerulus dianggap sebagai faktor risiko progresivitas penyakit ginjal. Hiperurisemia bisa disebabkan juga karena pola makan yang tidak teratur dan proses pengeluaran asam urat dari dalam tubuh yang mengalami gangguan (Mantiri *et al*, 2017).

2.1.8.5 Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu komplikasi paling umum dari CKD. Biasanya berkembang pada CKD stadium 1 dikarenakan pengembangan hipertrofi ventrikel dan kehilangan fungsi ginjal yang lebih cepat. Hipertrofi ventrikel kiri dan kardiomiopati dilatasi adalah faktor risiko terkuat untuk morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan CKD dengan hipertensi (Jameson & Loscalzo, 2013). Hipertensi juga meningkatkan risiko CKD yang berperan sebagai penyebab yang sering muncul karena ginjal memiliki peran dalam pengembangan dan modulasi tekanan darah tinggi (Dipiro *et al*, 2015).

Penurunan fungsi ginjal berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi pada CKD. Ketika LFG menurun ada upregulasi sistem *Renin Angiotensin Aldo Steron* (RAAS) yang menyebabkan retensi garam dan air. Disfungsi endotel merupakan karakteristik dari CKD stadium lanjut (LFG <30 ml/menit/1,73m²) dan hubungannya dengan hipertensi. CKD dan Hipertensi beresiko pada meningkatnya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Pada CKD stadium 3 (LFG 30–59 ml/menit/1,73m² atau stadium 4 (LFG 15–29 ml/menit/1,73m²) bisa meningkatkan risiko kematian akibat kardiovaskular itu lebih tinggi daripada risiko pengembangan menjadi penyakit ginjal stadium akhir (Pugh *et al*, 2019)

2.1.8.6 Anemia

Anemia adalah komplikasi umum pada pasien dengan CKD, secara bertahap dan meningkat dalam keparahan dengan perkembangan penyakit ginjal. Prevalensi anemia dengan hemoglobin <12 g/dl sangat tinggi sekitar 47,7% pada pasien dengan nondialisis CKD, juga terdapat sekitar 42% pasien CKD stadium 3, meningkat menjadi sekitar 76% pada tahap 5 CKD. (Coyne *et al*, 2017). Penyebab

utama anemia pada pasien CKD adalah penurunan produksi hormon eritropoietin. Konsentrasi eritropoietin plasma meningkat secara eksponensial pada individu dengan fungsi ginjal normal, ketika terjadi penurunan fungsi ginjal dengan LFG < 60 ml/menit/1,73m² hemoglobin/hemtokrit menurun. Faktor-faktor tambahan yang berkontribusi pada pengembangan anemia CKD adalah penurunan rentang hidup sel darah merah di dalam uremi, defisiensi besi, kekurangan sel darah merah (Dipiro *et al*, 2015).

Anemia pada CKD dikaitkan dengan sejumlah konsekuensi patofisiologis yang merugikan, termasuk penurunan pengiriman dan pemanfaatan oksigen jaringan, peningkatan curah jantung, pelebaran ventrikel, dan hipertrofi ventrikel. Manifestasi klinis anemia meliputi kelelahan dan berkurangnya toleransi olahraga, angina, gagal jantung, penurunan kognisi dan ketajaman mental, dan gangguan pertahanan host terhadap infeksi (Jameson & Loscalzo, 2013).

2.1.9 Penatalaksanaan Terapi Pada Pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Penatalaksanaan terapi pada pasien CKD dapat dilakukan dengan mengurangi resiko kardiovaskular, Modifikasi gaya hidup seperti : olahraga secara teratur (30 menit/hari), makan sehat, dan menghindari merokok. Untuk pasien dengan CKD dan Diabetes Melitus, target kontrol glikemik dengan diberikan terapi statin. Meminimalkan cedera ginjal lebih lanjut pada pasien dengan CKD, neprotoksin harus dihindari. Selain itu, penggunaan jangka panjang NSAID juga tidak harus direkomendasikan untuk pasien dengan CKD. Renin angiotensin system blokade dapat diberikan untuk pasien dengan CKD dan Diabetes Mellitus yang memiliki Hipertensi (tekanan darah >130/80 mmHg), serta proteinuria (misalnya, nefropati diabetik), ACEI (ACE Inhibitor) atau ARB (Angitensin Reseptor Bloker) harus diberikan sebagai pengobatan (Grill & Brimble, 2018)

2.1.9.1 Gangguan Keseimbangan Cairan Dan Elektrolit

Natrium (Hipernatrium) dan Air

Pada pasien CKD Loop diuretik meningkatkan volume urin dan ekskresi natrium ginjal. Kombinasi loop diuretik dengan diuretik thiazide (seperti hydrochlorothiazid atau metolazone) dapat menghasilkan ekskresi natrium dan air. Larutan IV yang mengandung saline harus digunakan dengan hati-hati pada

pasien dengan CKD karena kemampuan ginjal untuk mengeluarkan muatan garam terganggu dan dengan demikian mereka cenderung mengalami kelebihan volume (Dipiro *et al*, 2015)

Dalam CKD mengelola keseimbangan cairan dan elektrolit tidak hanya untuk mempertahankan tingkat tekanan darah, tetapi juga untuk mengontrol edema. Edema cukup sering terjadi pada CKD stadium lanjut, terutama pada pasien yang mengalami kesulitan melakukan terapi pembatasan diet dan garam. Loop diuretics (furosemide oral 80–240 mg/hari) dikombinasikan dengan diuretik thiazide (oral hydrochlorothiazide atau chlorthalidone 25–50 mg/hari) merupakan obat untuk mengelola edema dan menurunkan tingkat tekanan darah. Penggunaan diuretik yang tidak terkontrol dapat menyebabkan hipovolemia, intensifikasi kram, hiponatremia atau hipernatremia, hipokalemia, dan gangguan metabolisme kalsium. Diuretik hemat kalium dan inhibitor renin harus diresepkan dengan hati-hati, karena dapat menyebabkan perkembangan hiperkalemia (Braz, 2019).

Hiperkalemia

Hiperkalemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan LFG <15 ml/menit/1,73m². Hiperkalemia sering merespons pembatasan diet kalium, menghindari suplemen kalium serta obat penahan kalium (terutama ACEI atau ARB), atau penggunaan diuretik kaliuretik. Diuretik kaliuretik meningkatkan ekskresi kalium urin, sementara resin pengikat kalium, seperti kalsium resonium atau natrium polistiren, dapat meningkatkan kehilangan kalium melalui saluran GI (Gastrointestinal) dan dapat mengurangi kejadian hiperkalemia pada pasien CKD (Jameson & Loscalzo, 2013).

Selain itu, pasien yang tidak melakukan terapi CKD dengan diet dan pasien CKD dengan asidosis metabolik yang parah sangat rentan terhadap pengembangan hiperkalemia. Sehingga, kadar kalium dikelola dengan membatasi resep obat yang mengurangi ekskresi kalium ginjal, mengendalikan asidosis metabolik, meresepkan resin penukar ion yang menyerap kalium (Braz, 2019).

2.1.9.2 Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik adalah komplikasi yang sangat sering terjadi ketika LFG <30 ml/menit/1,73m². Terapi pada pasien asidosis metabolik dengan oral bikarbonat (500 – 1000 mg, 3 – 4 kali sehari) meningkatkan beberapa gejala yang

dikaitkan dengan uremia, tetapi dosis yang lebih tinggi dapat memburuk edema, timbulnya kolik perut dan diare. Tujuannya adalah untuk menjaga kadar serum bikarbonat di atas 22 mEq/l. Pasien dengan asidosis berat dan mual yang tidak dapat diobati mungkin memerlukan injeksi bikarbonat intravena (AK Bello *et al*, 2017)

Penggunaan terapi garam alkali, seperti sediaan natrium bikarbonat atau asam sitrat, berguna untuk mengisi kembali cadangan bikarbonat tubuh yang habis. Tablet natrium bikarbonat diproduksi dalam kekuatan 325 dan 650 mg (tablet 650 mg mengandung 7,6 mEq natrium dan 7,6 mEq bikarbonat). Larutan Shohl dan Bicitrat mengandung 1 mEq/ml natrium dan setara dengan 1 mEq/ml bikarbonat sebagai natrium sitrat / asam sitrat. Sitrat dimetabolisme di hati menjadi bikarbonat, dan asam sitrat dimetabolisme menjadi CO₂ dan air. Polycitrat, yang mengandung kalium sitrat, (1 mEq/ml natrium, 1 mEq/ml kalium, dan 2 mEq/ml bikarbonat) tidak boleh digunakan pada pasien dengan CKD parah karena dapat terjadi hiperkalemia (Dipiro *et al*, 2015).

2.1.9.3 Hiperparatiroidisme dan Osteodistrofi

Metabolisme mineral dan tulang (osteodistrofi) biasanya terjadi pada saat perkembangan CKD ketika LFG mencapai <50 ml/menit/1,73m². manifestasi awal karena ada penurunan sintesis vitamin D, hipokalsemia, dan stimulasi sekresi hormon paratiroid. Perubahan ini menjadi lebih parah dengan peningkatan kadar fosfor serum secara bersamaan ketika LFG <15 ml/menit/1,73m² (Braz, 2019). Manajemen metabolisme mineral dan tulang (osteodistrofi) pada individu dengan CKD termasuk penggantian vitamin D, suplementasi kalsium oral, dan pengikat fosfat di usus. Yang bertujuan untuk meningkatkan penyerapan kalsium dalam usus, mengatasi hipokalsemia, mencegah hiperfosfatemia, dan mengelola peningkatan kadar hormon paratiroid. Namun, obat-obatan tersebut memiliki efek polifarmasi yang terlihat pada pasien dengan CKD, sementara pengikat fosfat memiliki efek samping pada gastrointestinal (Braz, 2019).

Manajemen awal Hiperparatiroid mengikuti pendekatan bertahap dengan tujuan mengoptimalkan kadar fosfor serum dan kalsium melalui kombinasi diet rendah fosfor, pengikat fosfat, turunan vitamin D, dan obat-obatan kalsimimetik. Manajemen optimal hiperparatiroidisme sekunder pada pasien CKD adalah

diberikan fosfat plasma, yang harus dikonseling tentang diet rendah fosfat serta penggunaan yang tepat dari zat pengikat fosfat (kalsium asetat dan kalsium karbonat). Efek samping utama dari pengikat fosfat berbasis kalsium adalah akumulasi kalsium total-tubuh dan hiperkalsemia, terutama pada pasien dengan penyakit tulang turnover rendah (Yuen *et al*, 2016)

2.1.9.4 Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan manifestasi klinis dari asam urat sering terjadi pada pasien ginjal kronis dengan kadar asam urat $>7,0$ mg/dL pada pria dan $> 6,0$ mg/dL pada wanita. Inhibitor xanthine oksidase seperti Allopurinol atau Febuxostat merupakan terapi yang paling sering digunakan untuk menurunkan kadar asam urat. Allopurinol dimetabolisme oleh xanthine oksidase menjadi oxypurinol dan kedua substrat bertindak untuk menghambat xanthine oksidase. Pasien dengan CKD mungkin berisiko lebih tinggi terhadap toksisitas dengan Allopurinol karena oxypurinol dibersihkan oleh ginjal. Sehingga, terapi dimulai dengan dosis rendah Allopurinol pada pasien dengan CKD. Febuxostat telah terbukti aman dan efektif untuk menurunkan kadar asam urat serum dan dianggap sebagai alternatif untuk Allopurinol pada pasien Hiperurisemia. Terapi lain yang juga bisa digunakan untuk menurunkan kadar asam urat termasuk golongan urikosurik seperti Probenecid dan Benzbromarone (Sah & Qing, 2015)

Pada terapi non farmakologis, seperti penurunan konsumsi alkohol, pengurangan makanan dalam makanan purin tinggi dan peningkatan olahraga yang sedang, telah terbukti sama efektifnya dengan terapi farmakologis. Modifikasi gaya hidup dalam pengobatan hiperurisemia (M.E.G. Ramirez and J.M. Bargman, 2017).

2.1.9.5 Hipertensi

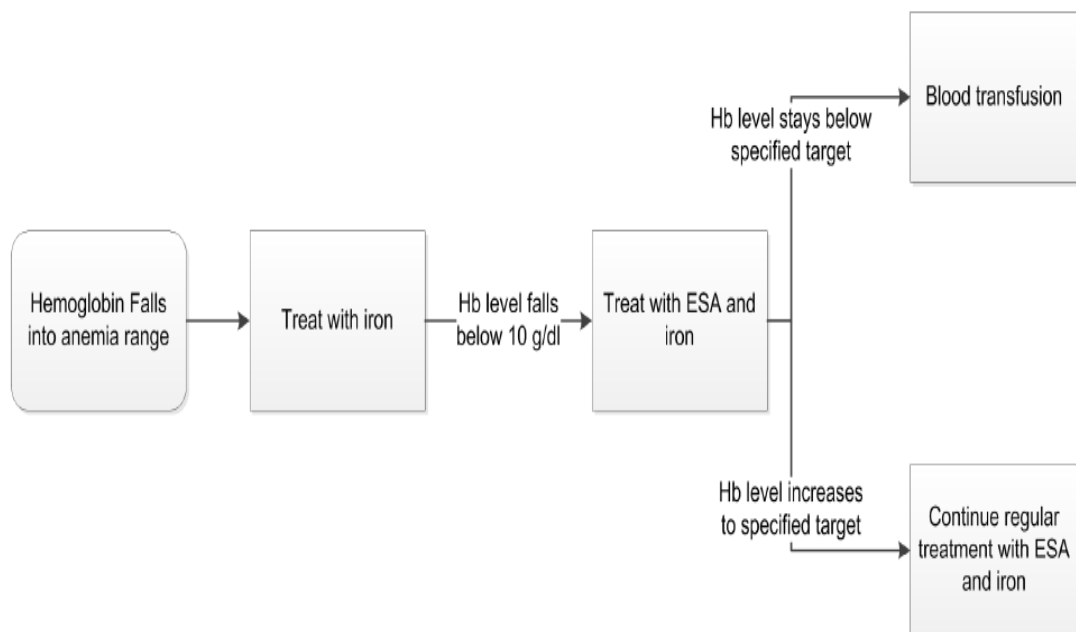
Hipertensi merupakan sebab dan akibat berkembangnya CKD. Ketika LFG menurun, insiden dan tingkat keparahan hipertensi meningkat. Selain itu, hipertensi dan CKD keduanya merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Yang penting dari tujuan terapi yaitu menurunkan tekanan darah dapat memperlambat penurunan LFG, menunda perkembangan ESRD, dan mengurangi kejadian (Pugh *et al*, 2019).

ACEI dan ARB memiliki sifat kardioprotektif dan renoprotektif, sehingga dapat digunakan untuk terapi pada pasien dengan CKD. Blokade RAAS dapat mengurangi tekanan darah sistolik hingga 20 mmHg pada pasien hipertensi dan CKD. Terapi diuretik dapat mengurangi ekspansi volume dan telah terbukti meningkatkan indeks massa ventrikel kiri dan kekakuan arteri pada mereka yang menderita CKD. Dengan demikian, diuretik sering digunakan sebagai bagian dari terapi kombinasi obat dalam CKD dan menawarkan efek antihipertensi dan kardioprotektif. CCB dihidropiridin dan non dihidropiridin berguna dalam terapi hipertensi pada CKD. CCB dihidropiridin (seperti amlodipine) dapat digunakan sebagai terapi lini pertama pada CKD, baik sendiri atau dalam kombinasi (Pugh *et al*, 2019).

Perawatan non farmakologis untuk hipertensi dengan CKD adalah mengurangi asupan natrium makanan menjadi <50 mmol / hari (~ 3 g/hari garam) menurunkan tekanan darah sistolik hingga 10 mmHg. Pembatasan terhadap target <100 mmol/hari (~ 6 g/hari garam). Penurunan berat badan efektif dalam mengurangi tekanan darah dan proteinuria dan dapat memperlambat perkembangan CKD. Pada pasien kelebihan berat badan dengan CKD dan proteinuria (>1 g/24 jam), penurunan berat badan rata-rata 4% dapat mengurangi proteinuria hingga 30% (Pugh *et al*, 2019).

2.1.9.6 Anemia

Anemia adalah salah satu komplikasi CKD yang disebabkan oleh penurunan relatif dalam produksi erythropoietin (EPO) oleh ginjal, defisiensi besi absolut atau fungsional, dan kehilangan sel darah merah. Perkembangan penyakit ginjal terkait dengan penurunan kadar hemoglobin secara bertahap, terutama ketika LFG di < 30 ml/menit/1,73m². Penatalaksanaan anemia karena kekurangan Zat besi dan asam folat dengan Hb < 12 g/dl adalah dengan pemberian terapi Iron dan asam folat. Agar hemoglobin tetap dalam kadar normal yaitu antara > 12 g/dl (Kuo *et al*, 2018).



Gambar 2.3. Pengobatan Anemia (Benjamin *et al*, 2016)

Penatalaksanaan anemia ditujukan untuk pencapaian kadar Hb >10 g/dl dan Ht >30%, baik dengan pengelolaan konservatif maupun dengan EPO. Pasien akan menerima pengobatan EPO setelah kadar Hb turun di bawah 10 g/dl dengan dosis tambahan untuk memperbaiki defisiensi eritropoietin dan suplementasi zat besi untuk memperbaiki dan mencegah defisiensi besi yang disebabkan oleh kehilangan darah yang terus-menerus dan meningkatnya kebutuhan zat besi yang terkait dengan inisiasi terapi eritropoietin, sehingga dapat mengembalikan kadar Hb ke tingkat target yang telah ditetapkan. Terapi besi merupakan terapi untuk pasien anemia dengan CKD dan telah didiagnosis defisiensi besi dan EPO sering diperlukan untuk secara efektif merangsang erythropoiesis dan mencegah anemia mikrositik yang terjadi dengan defisiensi besi (Dipiro *et al*, 2015). Terapi anemia pada CKD bervariasi dari pengobatan simptomatik melalui transfusi sel darah merah sampai ke penyembuhan dengan transplantasi ginjal. Jika EPO tidak efektif dan terjadi penurunan Hb <7 g/dL diberikan transfusi sel darah merah atau *Packed Red Cell* (PRC). Peran dari transfuse PRC sebagai pengobatan anemia primer pada pasien gagal ginjal kronik (Yarnoff *et al*, 2016).

2.2 Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.1 Definisi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Ginjal berfungsi sebagai penyaring darah dan mengendalikan keseimbangan cairan dan elektrolit. Salah satu fungsi ginjal yang jarang diketahui adalah produksi erythropoietin, molekul yang merangsang produksi sel darah merah, sebagai respons terhadap penurunan kadar oksigen dalam darah. Gangguan apa pun dari produksi erythropoietin memiliki potensi untuk menghasilkan anemia, suatu kondisi di mana jumlah sel darah merah yang bersirkulasi, dan oleh karena itu tingkat hemoglobin lebih rendah dari normal. Filtrasi terjadi melalui bundel kapiler yang disebut glomeruli. Penurunan LFG <60 ml/menit/1,73m² menunjukkan *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Stuffer & Tao, 2014).

Anemia adalah komplikasi umum pada pasien dengan CKD, secara bertahap dan meningkat keparahannya dalam perkembangan penyakit ginjal. Anemia pada CKD diakibatkan karena mengalami penurunan LFG <60 ml/menit/1,73m² dan jika Hb <12 g/dl pada wanita atau $<13,5$ g/dl pada pria. Penyebab utama anemia pada CKD adalah defisiensi dalam produksi erythropoietin (EPO), walaupun gambaran klinis kompleks dari sebagian besar pasien dengan CKD sering mencakup kondisi tambahan yang berkontribusi pada perkembangan anemia, seperti defisiensi besi. Kemungkinan penyebab lain anemia pada CKD termasuk kekurangan zat besi, peradangan, dan akumulasi racun uremik. Dengan demikian, komposisi darah atau urin yang abnormal merupakan indikator tambahan kerusakan ginjal. Anemia pada CKD dikaitkan dengan perkembangan CKD, komorbiditas kardiovaskular, dan mortalitas yang lebih tinggi (Coyne *et al*, 2017).

2.2.2 Epidemiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Sebuah studi *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) di Amerika Serikat menunjukkan bahwa prevalensi anemia meningkat. Laporan NHANES menunjukkan bahwa prevalensi anemia adalah 15,4% pada pasien CKD stadium 1–5 dibandingkan dengan 7,5% pada populasi non-CKD. Di China menunjukkan bahwa 51,5% pasien dengan CKD stadium 1-5 mengalami anemia. Ada data yang terbatas tentang prevalensi anemia pada pasien CKD di Korea, melaporkan bahwa 37,4% di antara 190 pasien nondialisis CKD

stadium 1–5 memiliki kadar hemoglobin lebih rendah dari 10 g/dl. Studi Kohort Korea pada Pasien CKD adalah untuk menyelidiki kursus alami dan faktor risiko untuk perkembangan CKD. Pasien CKD stadium 1–5 non-dialisis terdaftar dari 9 rumah sakit di seluruh Korea antara Juni 2011 dan Februari 2016 (Ryu *et al*, 2017).

Di Indonesia pada tahun 2009 menemukan bahwa prevalensi CKD pada populasi beresiko (hipertensi, diabetes atau proteinuria) adalah sebesar 29,1%. CKD pada umumnya memerlukan terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis atau transplantasi ginjal, Hemodialisis masih merupakan terapi pengganti ginjal yang paling banyak digunakan di Indonesia. Anemia merupakan hal yang umum dijumpai pada pasien dengan CKD, terutama pada pasien CKD dengan stadium lanjut yang menjalani terapi hemodialisis. (Adiatma dan Tobing, 2014).

2.2.3 Etiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Penyebab utama anemia pada pasien CKD adalah penurunan produksi hormon erythropoietin. Konsentrasi erythropoietin plasma meningkat secara eksponensial pada orang dengan fungsi ginjal normal, ketika penurunan fungsi ginjal hemoglobin / hemtocrit menurun. Penurunan erythropoietin baru-baru ini terkait dengan downregulation dari *Hypoxia Inducible Factor* (HIF). Jika individu tersebut memiliki defisiensi besi, defisiensi folat atau B12 yang dapat menyebabkan anemia mikrositik. Faktor-faktor penyebab terhadap pengembangan anemia CKD adalah penurunan rentang hidup sel darah merah (normal 120 hari menjadi sekitar 60 hari pada ESRD), defisiensi besi, kekurangan sel darah merah dari tes laboratorium reguler, dan kehilangan darah dengan hemodialisis untuk pasien yang membutuhkan modalitas terapi penggantian ginjal ini. Kekurangan zat besi adalah penyebab utama resistensi terhadap terapi dengan agen stimulasi erythropoietin. Anemia pada CKD adalah kondisi multifaktorial, etiologi yang diterima secara luas adalah penurunan produksi eritropoietin ginjal, hormon yang bertanggung jawab untuk stimulasi produksi sel darah merah. Fragmentasi sel darah merah oleh endotelium renovaskular yang terluka dalam kondisi tertentu seperti glomerulopati dan hipertensi maligna memperburuk anemia, yang menjelaskan mengapa anemia dapat menjadi sangat parah pada glomerulopati ginjal, termasuk glomerulonefritis, nefropati diabetik (Dipiro *et al*, 2015)

2.2.4 Patofisiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Mekanisme utama anemia pada CKD adalah defisiensi absolut atau relatif dari sintesis ginjal erythropoietin (EPO). Mekanisme lain terjadinya anemia termasuk uremia, defisiensi folat dan vitamin B12, defisiensi besi, perdarahan akibat trombosit yang tidak berfungsi, dan jarang terjadi kehilangan darah akibat hemodialisis. Iron dan EPO sangat penting untuk produksi sel darah merah di sumsum tulang. Ketersediaan zat besi dikendalikan oleh hormon hati hepcidin, yang mengatur penyerapan zat besi dan daur ulang zat besi makrofag dari sel darah merah. Ada beberapa loop umpan balik yang mengontrol kadar hepcidin, termasuk zat besi dan EPO. Pada pasien CKD (terutama pada pasien penyakit ginjal tahap akhir pada hemodialisis), kadar hepcidin telah ditemukan sangat tinggi, pembersihan klirens yang diperkirakan dapat dikurangi dan induksi oleh peradangan, yang mengarah ke eritropoiesis yang terbatas zat besi. Peradangan meningkatkan hepcidin, protein hati yang disintesis yang mengurangi penyerapan zat besi usus dan menghambat pelepasan zat besi dari sistem retikuloendotelial ke eritron yang sedang berkembang. Akhirnya, pengiriman zat besi yang efektif diperlukan untuk EPO yang optimal merangsang produksi sel darah merah hemoglobinisasi penuh. Erythropoietin mempertahankan homeostasis dalam pasokan sel darah merah untuk mencapai pengiriman oksigen jaringan yang memadai. Keseimbangan dicapai dengan mengganti eritrosit yang hilang karena penuaan dan perdarahan (jika kehilangan darah tidak parah). Selain itu, telah lama diketahui bahwa hipoksia merangsang produksi eritrosit. Hipoksia bisa disebabkan oleh penyakit paru-paru, berkurangnya perfusi jaringan. Setelah itu, mekanisme di mana sel-sel merasakan hipoksia dan peran sentral dari faktor transkripsi *Hipoksia Inducible Factor* (HIF) (Fishbane & Spinowitz, 2018)

Ketersediaan oksigen jaringan dirasakan terus menerus pada tingkat sel. Jika hipoksia terdeteksi, respons beragam aspek dipicu. Komponen penting dari respons adalah peningkatan produksi hormon glikoprotein erythropoietin. Erythropoietin berikatan dengan reseptor permukaan sel sumsum untuk merangsang erythropoiesis (Fishbane and Spinowitz, 2018).

*Keterangan: Panah hitam dan abu-abu mewakili kondisi fisiologi normal (hitam untuk besi dan hormonal fluks, abu-abu untuk proses regulasi). Panah merah mewakili efek tambahan dari CKD (biru untuk aktivasi, merah untuk inhibitor)

2.2.5 Data Laboratorium Pada Pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan Anemia

Tindakan yang digunakan untuk mengetahui adanya anemia dan penyebabnya yaitu pemeriksaan klinik pasien anemia di tandai dengan kelelahan, lemah, sakit kepala, detang jantung berdebar, suhu tubuh, denyut nadi, pucat.

Selanjutnya, pemeriksaan laboratorium Tes laboratorium Indeks Hemoglobin, Hematokrit (Hct), *Red Blood Cell* (RBC), Zat besi, Kadar feritin, TIBC (*Total Iron-Binding Capacity*), Volume sel rata-rata, Vitamin B12, kadar folat, Homocysteine, Asam methylmalonic (Dipiro *et al*, 2015).

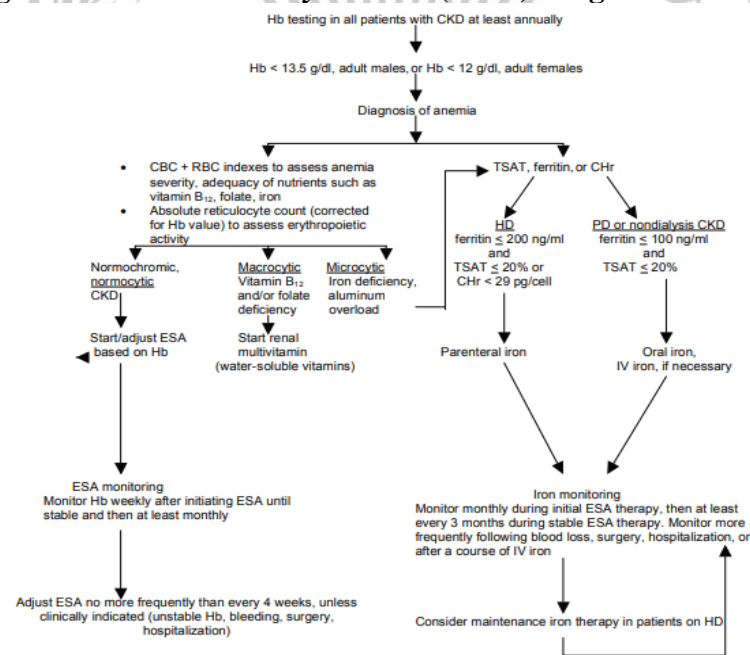
Tabel II. 3. Nilai Parameter Hematologi Normal

Test	Rentang Referensi			
	2 – 6	6 – 12	12 – 18	18 – 49
Hemoglobin (R/dL)	11.5 – 15.5	11.5 – 15.5	M 13.0 – 16.0 F 12.0 – 16.0	M 13 – 18 F 12.0 – 16.0
Hematocrit (%)	34 – 40 %	35 – 45 %	38 – 50 %	38 – 50 %
Eritrosit (RBC)				3.8 – 5.6
Leukosit (WBC)				3200-10000/mm ³
Trombosit (PLT)				150-450x10 ⁶ /mm ³
ERS/LED				0 – 30 mm/hr
Reticulosit				0.5 – 2.20 %
MCV (fL)	75 – 87	77 – 95	M 78 – 98 F 78 – 102	80 – 100 fl
MCHC (%)		32 – 36 %	32 – 36 %	32 – 36 %
MCH (pg)	24 – 30 pg	25 – 33 pg	28 – 34 pg	28 – 34 pg
RDW				11.5 – 14.5 %
PDW				9 – 13
MPV				7.2 – 11.1
SDM (juta/mm ³)	3.9 – 5.3	4.0 – 5.2	4.5 – 5.3	4.5 – 5.9
Jumlah retikulosit, absolute (%)				0.5 – 1.5 %
Besi serum (mcg/dL)		50 – 120	50 – 120	M 50 – 160 F 40 – 150
TIBC (mcg/dL)	250 – 400	250 – 400	250 – 400	250 – 400
RDW (%)				11 – 16
Ferritin (ng/mL)	7 – 140	7 – 140	7 – 140	M 15 – 200 F 12 – 150
Folat (ng/mL)				1.8 – 16.0
Vitamin B ₁₂ (pg/MI)				100 – 900
Eritropoietin (Mu/MI)				0 – 19
Glucose fasting				60 – 110 mg/dl
Glucose 2PP				< 130 mg/dl
Glucose randome				< 200 mg /dl
Ureum/BUN				6 – 20 mg/dl
Creatinin				0.7 – 1.5 mg/dl
Asam Urat				2.4 – 5.7 mg/dl
SGOT/AST				11 – 41 U/I
SGPT/ALT				10 – 41 U/I
Albumin				3.5 – 5.0 g/dl

Bilirubin Total				< 1.0 mg/dl
Bilirubin Direct				< 0.25 mg/dl
Bilirubin Indirect				< 0.75 mg/dl
Natrium / Na				135 – 145 mmol/l
Kalium / K				3.5 – 5.0 mmol/l
Chloride / Cl				96 – 106 mmol/l
Kalsium / Ca				7.6 – 11.0 mmol/l
Fosfat / PO ₄				2.5 – 7.0 mmol/l
Ph				7.35 – 7.45
pCO ₂				35 – 45
pO ₂				80 – 100
HCO ₃				21 – 28
O ₂ Saturate				>95 %

- **F**, female; **M**, male; **MCH**, mean corpuscular hemoglobin; **MCHC**, mean corpuscular hemoglobin concentration; **MCV**, mean corpuscular volume; **RBC**, red blood cell; **RDW**, red blood cell distribution; **TIBC**, total iron-binding capacity. (Dipiro, et.al, 2015)

2.2.6 Algoritma *Chronic Kidney Disease (CKD)* dengan Anemia



CBC, complete blood count; CHr, reticulocyte hemoglobin; CKD, chronic kidney disease; ESA, erythropoiesis stimulating agent; Hb, hemoglobin; HD, hemodialysis; IV, intravenous; PD, peritoneal dialysis; PO, by mouth; RBC, red blood cell; TSAT, transferrin saturation.

Gambar 2.5. Algoritma *Chronic Kidney Disease (CKD)* Dengan Anemia (O'Mara, 2008)

*Keterangan : CBC, *complete blood count*; CHr, *reticulocyte hemoglobin*; CKD, *chronic kidney disease*; ESA, *erythropoiesis stimulating agent*; Hb, *hemoglobin*; HD, *hemodialysis*; IV, *intravenous*; PD, *peritoneal dialysis*; PO, *by mouth*; RBC, *red blood cell*; TSAT, *transferrin saturation*.

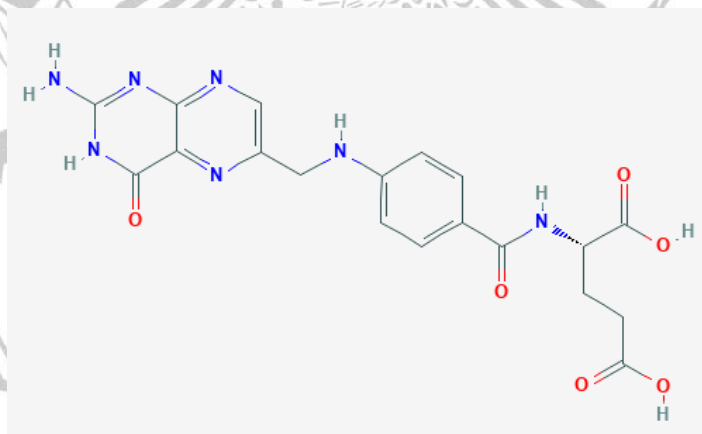
2.2.7 Penatalaksanaan Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Penatalaksanaan terapi pasien anemia pada CKD membutuhkan diagnosis yang tepat, terapi EPO dan zat besi, dan monitoring respons terapi. Kekurangan zat besi sering terjadi pada pasien dengan CKD dengan anemia. Pemberian zat besi dapat menghasilkan peningkatan kadar Hb. Pada pasien dengan CKD yang tidak sedang menjalani dialisis atau mereka yang menjalani dialisis peritoneal, zat besi dapat diberikan secara oral atau intravena. Jika setelah mengetahui penyebab anemia lainnya, EPO dan zat besi adalah pengobatan yang juga direkomendasikan untuk anemia yang berhubungan dengan CKD. EPO digunakan untuk merangsang erythropoiesis dengan bertindak secara langsung atau tidak langsung pada reseptor erythropoietin. Pada pasien CKD dengan anemia yang memiliki Hb 8 – 9 mg/dl sehingga direkomendasikan untuk pemberian terapi EPO (Cases *et al*, 2018). Transfusi *Packed Red Cell* (PRC) juga penting untuk pasien CKD dengan anemia yang kekurangan darah akut, hemolisis akut atau sepsis berat dengan penurunan HB <7 g/dL. Untuk pasien yang melakukan transplantasi ginjal sebaiknya menghindari untuk melakukan transfusi PRC, karena untuk meminimalkan risiko allosensitisation (Mikhail *et al*, 2017).

2.2.8 Tinjauan Terapi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.8.1 Asam Folat

1. Struktur Kimia



Gambar 2.6. Struktur Asam Folat (PubChem)

2. Indikasi

Perawatan anemia megaloblastik dan makrositik karena defisiensi folat. Asam folat diindikasikan untuk pengobatan defisiensi asam folat, anemia megaloblastik, dan nutrisi kehamilan, bayi, atau anak – anak. suplemen

meningkatkan nafsu makanan untuk mencegah cacat tabung saraf (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

3. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap asam folat atau komponen apa pun dari formulasi dan kontraindikasi pada pasien dengan anemia yang tidak terdiagnosis (karena dapat menutupi anemia pernisiiosa) (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

4. Mekanisme

Mekanisme Aksi Asam folat diperlukan untuk pembentukan sejumlah koenzim dalam banyak sistem metabolisme, terutama untuk sintesis purin dan pirimidin; diperlukan untuk sintesis dan pemeliharaan nukleoprotein di eritropoiesis; merangsang produksi WBC (*Whole Blood Cell*) dan platelet pada anemia defisiensi folat. Asam folat meningkatkan eliminasi asam format, metabolit toksik metanol (penggunaan off label) (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

5. Farmakokinetika

Asam folat di absorpsi dengan cepat dari usus kecil. Folat terkonjugasi direduksi secara enzimatis menjadi asam folat dalam saluran pencernaan sebelum absorpsi. Asam folat muncul dalam plasma sekitar 15 – 30 menit setelah pemberian secara oral; waktu puncak umumnya 0,5 – 1 jam. Kemudian didistribusikan ke semua jaringan tubuh; hati mengandung sekitar setengah dari total simpanan folat tubuh. Asam folat dimetabolisme di hati menjadi kofaktor *dihydrofolate* (DHF) dan *tetrahydrofolate* (THF) oleh enzim *Dihydrofolate Reductase* (DHFR). Dosis oral 5 mg menghasilkan sekitar 50% dari dosis yang diekskresi dalam urin. Setelah dosis oral tunggal 15 mg menghasilkan 90% dari dosis yang diekskresi dalam urin. Sebagian besar produk metabolisme muncul dalam urin setelah 6 jam; ekskresi umumnya selesai dalam 24 jam. Sejumlah kecil asam folat telah ditemukan dalam feses (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

6. Efek Samping

Kardiovaskular: Flushing; Sistem saraf pusat: Malaise; Dermatologis: Eritema, pruritus, ruam kulit; Hipersensitif: Reaksi hipersensitif; Pernafasan: Bronkospasme (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

7. Peringatan

Resistensi terhadap pengobatan: Dapat terjadi dengan hematopoiesis, alkoholisme, dan defisiensi vitamin lainnya. Tidak sesuai untuk anemia monoterapi dengan anemia pernisiiosa, aplastik, atau normositik ketika anemia terjadi dengan defisiensi vitamin B12. Dosis > 0,1 mg/hari dapat mengaburkan anemia pernisiiosa dengan kelanjutan perkembangan kerusakan saraf yang ireversibel (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

8. Interaksi Obat

- Phenobarbital: Asam Folat dapat menurunkan konsentrasi serum Phenobarbital.
- Fenitoin: Asam Folat dapat menurunkan konsentrasi serum Fenitoin.
- Primidone: Asam Folat dapat menurunkan konsentrasi serum Primidone. Selain itu, asam folat dapat menurunkan konsentrasi metabolit aktif primidon.
- Raltitrexed: Asam Folat dapat mengurangi efek terapeutik dari Raltitrexed.
- Capecitabine: Asam Folat dapat meningkatkan efek merugikan / toksik dari Capecitabine.
- Floxuridine: Asam Folat dapat meningkatkan efek merugikan / toksik dari Floxuridine.
- Fosphenytoin: Asam Folat dapat menurunkan konsentrasi serum Fosphenytoin.
- Sulfadoksin: Asam Folat dapat mengurangi efek terapeutik Sulfadoksin.

(Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

9. Sediaan dan Dosis

- **Sediaan**

Folas (Pertiwi Agung) Asam Folat 400 mcg tablet ; **Anelat** (Ifars) Asam Folat 1000 mcg kapsul; **Anemolat** (Phapros) Asam Folat tablet; **Folac** (otto) Asam Folat 400 mcg tablet; **Folaplus** (Meprofarm) Asam Folat 400 mcg kapsul; **Folavit** (Sanbe Farma) Asam Folat Tablet. **Folaxin** (Berlico Mulia Farma) Asam Folat 400 mcg tablet (ISO vol. 50, 2016)

- **Dosis**

Dosis Dewasa

- Anemia: Oral, I.M., I.V., SubQ: 0.4 mg / hari
- Wanita hamil dan menyusui: 0,8 mg / hari

Pencegahan cacat tabung saraf

Oral:

- Wanita yang berpotensi melahirkan: 400 mcg / hari
- Wanita berisiko tinggi atau dengan riwayat keluarga dengan defek tabung saraf: 4 mg / hari

Dosis Lansia

Seperti dosis orang dewasa. Kekurangan vitamin B12 harus segera di sembuhkan sebelum pemberian terapi folat karena seringnya kekurangan nutrisi.

Dosis Pediatrik

Anemia: Oral, I.M., I.V., Sub

- Bayi: 0,1 mg / hari
- Anak-anak <4 tahun: Hingga 0,3 mg / hari
- Anak-anak > 4 tahun dan Dewasa: Rujuk ke dosis dewasa.

(Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

2.2.8.2 Zat Besi (*Iron*)

1. Struktur Kimia



Gambar 2.7. Struktur Zat Besi (Iron) (PubChem).

2. Indikasi

Indikasi Zat Besi sebagai pencegahan dan pengobatan anemia defisiensi besi. Zat besi juga sebagai peningkatan kekebalan, antikarsinogenik, dan peningkatan kognisi (A to Z Drug Facts, 2003).

3. Kontraindikasi

Kontraindikasi terhadap anemia yang tidak berhubungan dengan defisiensi besi (A to Z Drug Facts, 2003).

4. Mekanisme

Zat besi merupakan unsur besi yang diperlukan untuk produksi hemoglobin dalam sel darah merah, sehingga meningkatkan pengangkutan oksigen ke jaringan. Kekurangan zat besi dapat menyebabkan penurunan produksi hemoglobin dan anemia mikrositik, hipokromik. Zat besi diperlukan untuk mengisi ulang persediaan besi dan mempertahankan zat besi yang cukup untuk transportasi ke sumsum tulang (Dipiro *et al*, 2015).

5. Farmakokinetika

Zat besi yang diberikan secara oral mencapai *onset of action* 3-10 hari dan waktu puncak 5-10 hari. Di absorpsi dalam duodenum dan jejunum atas. Penyerapan zat besi berkurang oleh makanan dan achlorhydria. Beberapa zat besi oral juga termasuk asam askorbat untuk meningkatkan penyerapan zat besi. Di Ekskresi oleh urin dan feses melalui sistem retikuloendotelial (Dipiro *et al*, 2015)

6. Efek samping obat

Efek samping dari zat besi oral, termasuk konstipasi, mual, dan kram perut, Hipotensi, Sakit kepala, pusing, Leukositosis, Hipersensitivitas (Anafilaksis, sesak napas, urtikaria, gatal, artralgia, mialgia, demam,

reaktivasi artritis pada pasien dengan artritis reumatoid; sakit punggung; gemeteran (A to Z Drug Facts, 2003).

7. Peringatan

Gunakan obat dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat alergi / asma yang signifikan. Pasien dengan anemia defisiensi besi dan artritis reumatoid mungkin mengalami eksaserbasi nyeri sendi akut dan pembengkakan setelah pemberian IV. Gunakan obat dengan sangat hati-hati pada gangguan hati berat. Hipersensitivitas, termasuk anafilaksis, dapat terjadi (A to Z Drug Facts, 2003).

8. Interaksi

- Aluminium hidroksida dapat menyebabkan penurunan absorpsi zat besi yang mengakibatkan penurunan konsentrasi serum.
- Zat besi dapat menyebabkan penurunan absorpsi Captopril yang mengakibatkan berkurangnya konsentrasi serum.
- Zat besi dapat menyebabkan penurunan absorpsi Ciprofloxacin yang mengakibatkan penurunan konsentrasi serum. Bioavailabilitas Levodopa dapat menurun jika dikombinasikan dengan Besi.
- Absorpsi zat besi dapat menurun bila dikombinasikan dengan Omeprazole.
- Ranitidine dapat menyebabkan penurunan absorpsi zat besi yang mengakibatkan penurunan konsentrasi serum.

(Wishart & Knox, 2006).

9. Sediaan dan Dosis

• Sediaan

Iberet-500 (Abbott) Fe sulfat 26.25 mg, Vit C 125 mg, niacinamide 7.5 mg, pantothenol 2.5 mg, Vit B1 1.5 mg, Vit B2 1.5 mg, Vit B6 1.25 mg, Vit B12 6.25 mcg tablet; **Iberet Folic-500** (Abbott) Fe sulfat 525 mg, Vit C 500 mg, niacinamide 30 mg, Ca pantothenate 10 mg, Vit B1 6 mg, Vit B2 6 mg, Vit B6 5 mg, Vit B12 25 mcg, Folic acid 800 mcg tablet (ISO Vol.50, 2016)

• Dosis

Dosis Dewasa

- 19-50 tahun : Laki-laki: 8 mg / hari; Perempuan: 18 mg / hari;
Wanita hamil : 27 mg / hari; Wanita menyusui: 9 mg / hari
- 50 tahun: 8 mg / hari
- Pengobatan anemia defisiensi besi: Oral: 300 mg dua kali
sehari sampai 300 mg 4 kali / hari atau 250 mg 1-2 kali / hari
- Profilaksis defisiensi besi: Oral: 300 mg / hari

Dosis Lansia : disesuaikan dengan dosis dewasa.

Dosis Pediatrik

- 0-6 bulan: 0,27 mg / hari
- 7-12 bulan: 11 mg / hari
- 1-3 tahun: 7 mg / hari
- 4-8 tahun: 10 mg / hari
- 9-13 tahun: 8 mg / hari
- 14-18 tahun: Laki-laki: 11 mg / hari; Perempuan: 15 mg / hari;
Wanita hamil: 27 mg / hari; Wanita menyusui: 10 mg / hari
- Pengobatan anemia defisiensi besi berat: Oral: 4-6 mg Fe / kg /
hari dalam 3 dosis terbagi
- Pengobatan anemia defisiensi besi ringan sampai sedang: Oral:
3 mg Fe / kg / hari dalam 1-2 dosis terbagi
- Profilaksis: Oral: 1-2 mg Fe / kg / hari hingga maksimum 15
mg / hari

(Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

2.2.8.3 Eritropoietin

1. Struktur Protein



Gambar 2.8. Struktur Protein Eritropoietin (DrugBank).

2. Indikasi

Diindikasikan untuk pengobatan anemia pada pasien CKD dengan dialisis maupun non-dialisis. Pengobatan anemia (meningkatkan/mempertahankan tingkat sel darah merah dan mengurangi kebutuhan transfusi) yang terkait dengan terapi HIV. Pengobatan anemia karena efek kemoterapi pada pasien dengan kanker metastasis. Pengurangan transfusi sel darah merah alogenik pada pasien yang menjalani pembedahan elektif, non-kardiak, dan nonvaskular (Wishart & Knox, 2006).

3. Kontraindikasi

Erythropoietin tidak diindikasikan untuk pasien kanker dalam kondisi masih diberikan terapi hormon, produk biologis terapi, atau terapi radiasi. Dan tidak diindikasikan untuk anemia karena faktor lain (misal : defisiensi besi, defisiensi folat atau perdarahan gastrointestinal). Hipersensitif terhadap albumin, juga hipertensi yang tidak terkontrol (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

4. Mekanisme

Mekanisme Aksi Menginduksi erythropoiesis dengan merangsang pembelahan dan diferensiasi sel-sel progenitor eritroid; menginduksi pelepasan retikulosit dari sumsum tulang ke dalam aliran darah. Ada hubungan respons dosis dengan efek ini. Ini menghasilkan peningkatan jumlah retikulosit diikuti oleh peningkatan kadar hematokrit dan hemoglobin (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

5. Farmakokinetika

Epoetin alfa dapat diberikan melalui rute Intravena (IV) atau subcutan (SC). Meskipun bioavailabilitas dengan pemberian SC buruk, konsentrasi serum puncak rendah dan waktu paruh yang lama (sekitar 24 jam dibandingkan dengan 8,5 jam IV) menghasilkan respons Hb yang setidaknya sama baiknya atau lebih baik daripada itu dicapai dengan pemberian IV. Peningkatan khasiat ini diduga disebabkan oleh stimulasi fisiologis yang lebih lama dari prekursor eritroid. Distribusi eritropoietin di kompartemen plasma; terkonsentrasi di hati, ginjal, dan sumsum tulang. Dan di ekskresikan melalui tinja dan urin (Dipiro *et al*, 2015).

6. Efek samping

Kardiovaskular: Hipertensi, kejadian trombotik / vaskular, edema, trombosis vena dalam; Sistem saraf pusat: Demam, pusing, susah tidur, sakit kepala; Dermatologis: Pruritus, nyeri kulit, ruam; Gastrointestinal: Mual, sembelit, muntah, diare, dispepsia; Genitourinary: Infeksi saluran kemih; Pernafasan: Batuk, kongesti, dispnea, infeksi saluran pernapasan atas (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

7. Peringatan

Tidak dianjurkan untuk penyakit akut anemia berat atau sebagai pengganti transfusi. Kadar hemoglobin tidak boleh melebihi kisaran target 10-12 g/dl dan tidak boleh naik >1 g/dl per periode waktu 2 minggu selama terapi. Sebelum pemberian terapi eritropoietin, dilakukan terapi penyembuhan defisiensi zat besi terlebih dahulu, vitamin B12, asam folat, serta faktor-faktor lain yang dapat merusak erythropoiesis, serta kemungkinan kehilangan darah, hemolisis, dan fibrosis sumsum tulang (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

8. Interaksi

- Risiko atau keparahan Trombosis dapat meningkat ketika Erythropoietin dikombinasikan dengan 9-aminocamptothecin (Wishart, D. ; Knox, C., 2006).
- Tidak diketahui adanya interaksi klinis yang penting. Tetapi efek eritropoietin dapat ditingkatkan oleh terapi yang stimulan dari *haematinic agent* seperti ferro sulfat saat terjadi defisiensi (Drug Information Handbook 17th edition, 2007).

9. Sediaan dan Dosis

• Sediaan

Epotrex-NP (Novell Pharmaucetical Lab) Recombinant human Erythropoietin 2.000 U & 4.000 U/syringe; 10.000 U/vial Injeksi; **Eprex** (Soho Industri Pharmasi) Recombinant human Erythropoietin 2000 UI; 4000 UI Injeksi; **Hemapo** (Kalbe Farma) Recombinant human Erythropoietin alfa 3000 IU; 10.000 IU/ml Injeksi.

• Dosis

Dosis awal epoetin alfa yang disarankan adalah 50 – 100 unit / kg rute IV atau SC tiga kali seminggu untuk pasien hemodialisis. Tujuan untuk mengevaluasi interval dosis diperpanjang untuk pemberian epoetin alfa rute SC pada pasien stadium awal CKD. Peningkatan erythropoiesis dan pengurangan kebutuhan transfusi diamati pada pasien dengan anemia ($Hb < 10 \text{ g / dL}$) yang menerima dosis SC sekali seminggu sebanyak 10.000 unit epoetin alfa. Interval takaran bulanan untuk epoetin alfa SC juga efektif dalam mempertahankan nilai target Hb dalam populasi ini. Dosis awal darbepoetin alfa pada pasien yang sebelumnya tidak menerima terapi EPO adalah 0,45 mcg / kg IV atau SC diberikan sekali seminggu. Rute pemberian IV lebih sering di pakai untuk sebagian besar pasien hemodialisis. Pemberian rute SC pada EPO lebih sering dipakai untuk pasien dialisis peritoneum rawat jalan kronis dan populasi CKD nondialisis karena pasien ini biasanya tidak memiliki akses IV reguler (Dipiro *et al*, 2015).

2.2.8.4 Packed Red Cell (PRC)

Packed Red Cell (PRC) merupakan komponen darah yang diperoleh dari pengolahan *Whole blood* (WB). PRC berasal dari WB yang diendapkan selama penyimpanan, atau dengan sentrifugasi putaran tinggi. Komponen ini di antikoagulasi dengan sitrat dan telah ditambahkan satu atau lebih larutan pengawet. Tergantung pada sistem antikoagulan pengawet yang digunakan, hematokrit sel darah merah berkisar antara 50-65% (misalnya, AS-1, AS-3, AS-5) hingga sekitar 65-80% (misalnya, CPDA-1, CPD , CP2D). Sel darah merah mengandung rata-rata sekitar 50 mL plasma donor (kisaran 20 mL – 150 mL), di samping ditambahkan larutan pengawet dan antikoagulan. Setiap unit mengandung sekitar 42,5-80 g hemoglobin atau 128-240 mL sel darah merah murni, tergantung pada tingkat hemoglobin donor, volume pengumpulan seluruh darah awal, dan metodologi pengumpulan atau pemrosesan lebih lanjut. Ketika leukosit, unit *Red Blood Cell* (RBC) harus mempertahankan setidaknya 85% dari sel darah merah dalam komponen asli. Setiap unit Sel Darah Merah mengandung

sekitar 147-278 mg zat besi, sebagian besar dalam bentuk hemoglobin (Muller *et al*, 2015)

1. Indikasi

Unit *Packed Red Cell* (PRC) adalah produk transfusi yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Transfusi PRC ditunjukkan untuk mencapai peningkatan yang cepat dalam pasokan oksigen ke jaringan, bila kepekatan Hb rendah atau kemampuan membawa oksigen berkurang. PRC banyak dipakai dalam pengobatan anemia terutama untuk: talasemia, leukemia, anemia aplastik dan akibat keganasan lainnya serta penyakit kronis yang mengenai ginjal dan hati, serta infeksi dan kekurangan endokrin. Sehingga pasien anemia yang diakibatkan penyakit kronis perlu diberikan transfusi PRC (Indayanie & Banundari, 2015).

2. Kontraindikasi

Seharusnya tidak digunakan untuk mengobati anemia yang dapat diberikan terapi dengan terapi non-transfusi (mis. Terapi zat besi). Tidak diindikasikan untuk memberikan volume darah atau tekanan onkotik, atau untuk meningkatkan penyembuhan luka (MedScape)

3. Efek Samping

Reaksi demam adalah efek samping transfusi yang paling umum. transfusi yang berhubungan dengan sirkulasi berlebihan ditandai oleh gangguan pernapasan sekunder akibat edema paru kardiogenik. Reaksi ini paling umum pada pasien yang sudah dalam keadaan kelebihan cairan, seperti gagal jantung kongestif atau gagal ginjal akut. Reaksi alergi seringkali bermanifestasi sebagai urtikaria dan pruritis. Reaksi alergi dapat terlihat pada pasien yang kekurangan IgA karena paparan IgA dalam produk donor dapat menyebabkan reaksi anafilaktoid yang parah. Ini dapat dihindari dengan mencuci plasma dari sel sebelum transfusi. Pasien akan mengalami gangguan pernapasan hipoksemik akut, mirip dengan sindrom gangguan pernapasan akut. Pasien akan mengalami edema paru tanpa bukti gagal jantung kiri. Kelainan elektrolit juga dapat terjadi seperti : Hipokalsemia dapat berakibat sitrat, suatu antikoagulan dalam produk darah yang berikatan dengan kalsium; Hiperkalemia dapat terjadi dari

pelepasan kalium dari sel selama penyimpanan. Risiko lebih tinggi pada neonatus dan pasien dengan insufisiensi ginjal; Hipokalemia dapat terjadi akibat alkalinisasi darah karena sitrat dikonversi menjadi bikarbonat oleh hati pada pasien dengan fungsi hati normal (Muller *et al*, 2015)

4. Peringatan

Jika timbul reaksi yang tidak diharapkan transfusi harus dihentikan, karena transfusi masif atau cepat dapat menyebabkan aritmia, hipotermia, hiperkalemia, hipokalsemia, dispnea, dan gagal jantung. Pasien harus dimonitor untuk tanda-tanda reaksi transfusi termasuk tanda vital pra, selama, dan pasca transfusi. Semua transfusi harus diberikan melalui set administrasi darah yang mengandung 170 – 260 mikron filter atau 20 – 40 mikron filter agregat. Tidak ada obat atau cairan lain selain salin normal yang harus diberikan secara bersamaan melalui jalur yang sama tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan direktur medis bank darah. Pasien harus dimonitor untuk tanda-tanda reaksi transfusi termasuk tanda vital pra, selama, dan pasca transfusi (MedScape).

5. Sediaan dan Dosis

- **Sediaan**

Packed Red Cells (PRC)

- **Dosis**

- 1 unit meningkatkan hemoglobin 1 g / dL pada orang dewasa dengan ukuran rata-rata tanpa perdarahan aktif atau hemolisis; biasanya diberikan lebih dari 1-2 jam tetapi tidak lebih dari 4 jam (MedScape).
- Dosis sel darah merah pada anak – anak biasanya 10 – 20 ml per kg berat badan penerima, tergantung pada produk yang digunakan. Secara umum, dosis 15 ml / kg dapat diharapkan untuk meningkatkan konsentrasi hemoglobin (Hb) sekitar 20 g / l. (KDIGO, 2012)
- Dosis satu unit PRC akan meningkatkan kadar hemoglobin pada orang dewasa dengan ukuran rata-rata yang tidak mengalami perdarahan atau hemolisis sekitar 1 g/dl atau Hct

sebesar 3%. Pada neonatus, dosis 10-15 ml/kg umumnya diberikan, dan sel darah merah AS-1 atau AS-3 yang dikemas dengan hematokrit sekitar 60% akan meningkatkan hemoglobin sekitar 3 g / dL (Muller *et al*, 2015)

- Rumus Perhitungan Kebutuhan PRC

- **Rumus :**

$$Hb\ normal - Hb\ pasien = Hasil$$

$$Hasil \times BB \times Jenis\ Darah$$

Keterangan :

Hb normal = Hb yang diharapkan atau Hb normal

Hb pasien = Hb pasien saat ini

Hasil = hasil pengurangan Hb normal dan Hb pasien

Jenis darah = darah yang dibutuhkan (PRC dikalikan 3)

(Pustika & Nitish, 2016)

6. Pemberian Transfusi *Packed Red Cells* (PRC)

Tabung pengumpulan harus diisi dengan sampel darah untuk pengujian golongan darah, tes skrining antibodi, dan pencocokan silang harus diberi label terlebih dahulu. Label pasien pracetak dapat digunakan untuk tujuan ini. Pengumpulan sampel darah dalam tabung yang tidak berlabel adalah salah satu penyebab utama kesalahan dan harus dihindari. Memeriksa golongan darah ABO penerima harus dilakukan. Hasilnya harus dibandingkan dengan golongan darah ABO dari sel darah merah yang dikemas dan golongan darah yang dicatat dalam dokumentasi yang menyertainya. Hasil pemeriksaan ABO pasien dan pemeriksaan identitas harus dimasukkan dalam rekam medis dengan tanggal, waktu, dan inisial dokter. Hanya untuk produk darah autolog, sel darah merah yang dikemas juga harus diuji; untuk transfusi alogenis. Transfusi sel darah merah yang dikemas harus selalu dilakukan dengan menggunakan set transfusi standar dengan filter (diameter pori 170-230 µm), tidak pernah dengan sistem yang tidak termasuk filter transfusi. Dua atau lebih unit sel yang dikemas harus diberikan secara berurutan, tidak secara paralel, dengan pengecualian transfusi masif atau darurat. Transfusi harus diberikan melalui porta vena eksklusif; obat-obatan atau infus lain tidak boleh dicampur

dengan sel darah merah yang dikemas atau diberikan secara bersamaan melalui port yang sama. Dalam kasus transfusi melalui kateter vena sentral, harus dipastikan bahwa tidak ada solusi parenteral lain yang diberikan secara simultan melalui lumen yang sama. Sel darah merah harus dipanaskan hingga suhu tubuh sebelum transfusi. Sel yang dipanaskan kemudian harus ditransfusikan sesegera mungkin. Tas yang dibuka harus digunakan dalam waktu 6 jam. Setelah transfusi, set transfusi harus ditutup dengan cara steril dan dipertahankan, bersama dengan kantong kosong, selama 24 jam pada suhu $+1^{\circ}\text{C}$ hingga $+10^{\circ}\text{C}$ (Muller *et al*, 2015)

